

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **55-162772**
 (43)Date of publication of application : **18.12.1980**

(51)Int.CI.

C07D213/64
 C07D213/65
 C07D213/68
 C07D213/70
 C07D213/82
 C07D213/85
 C07D215/22
 C07D217/14
 C07D217/24
 C07D235/26
 C07D239/32
 // A61K 31/415
 A61K 31/44
 A61K 31/455
 A61K 31/47

(21)Application number : 55-069434

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 23.05.1980

**(72)Inventor : HAMADA YOSHINORI
 OKADA TETSUO**

(54) PREPARATION OF SUBSTITUTED ACETIC ACID DERIVATIVE

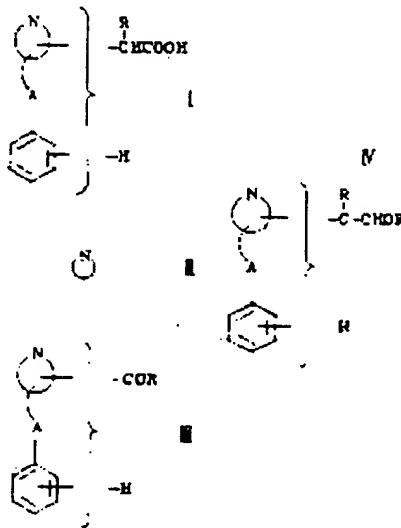
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A substituted acetic acid derivative of formula I (formula II is pyridine, pyrimidine, imidazole or tetrazole; R is hydrocarbon group; A is O or S; formula II and the benzene ring may have a 1W3C substituent, condensed benzene ring or alicyclic ring which will not affect the reaction; -COR may be on the condensed benzene ring).

EXAMPLE: 2-(2-Phenoxy-5-pyridyl)-propionic acid.

USE: A medicine or drug for an animal having improved anti-inflammatory action (including an antirheumatic action) and an analgesic action.

PROCESS: A compound of formula III is reacted with an alkoxyethylene-trihydrocarbon group-substituted phosphorane to give a compound of formula IV, which is hydrolyzed and oxidized to form the compound of formula I. The compound of formula III can be obtained by reacting a halogenopyridine with a phenol or thiophenol in the presence of a basic substance if necessary.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

⑨ 日本国特許庁 (JP)
 ⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
 昭55-162772

⑬ Int. Cl. ³	識別記号	序内整理番号	⑭ 公開 昭和55年(1980)12月18日
C 07 D 213/64		7138-4C	
213/65		7138-4C	発明の数 1
213/68		7138-4C	審査請求 未請求
213/70		7138-4C	
213/82		7138-4C	
213/85		7138-4C	
215/22		7306-4C	
217/14		7306-4C	
217/24		7306-4C	
235/26		7306-4C	
239/32		6670-4C ※	(全 6 頁)

⑤ 置換酢酸誘導体の製造法

尼崎市武庫豊町2の5の53の30

3

⑥ 特 願 昭55-69434

⑦ 出 願 人 塩野義製薬株式会社

⑧ 特 願 昭49(1974)5月22日

大阪市東区道修町3丁目12番地

⑨ 特 願 昭49-58244の分割

⑩ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

⑪ 発 明 者 浜田芳徳

最終頁に統く

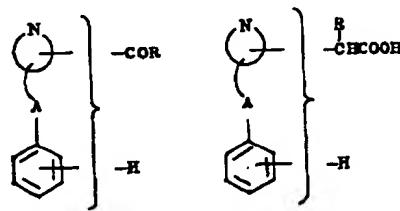
明 請 書

1 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

一般式 I で表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素基置換フオスフオフンを反応させ、得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式 II で表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



I

II

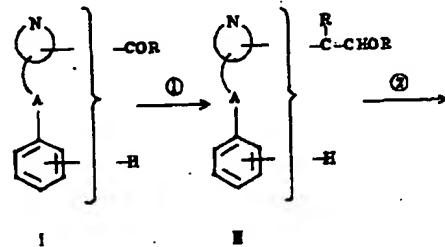
(式中 N はピリドン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、R は炭化水素基を表わし、A は酸素または硫黄を表わし、N および上記ベンゼン環上には反応に影響を及ぼさない)

3 置換基を有していてもよくあるいは結合ペニセン環または結合脂環を有していてもよく-COR 基はこの結合ペニセン環上にあつてもよい。

3 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

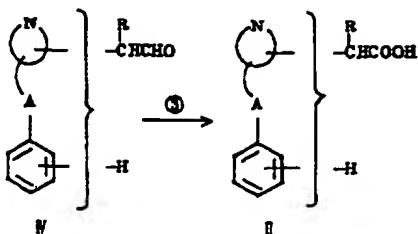
本発明方法の要旨は次式によつて示される。



I

III

(以下余白)



(式中、Nはピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Nおよび上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない)～3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合環を有していてもよい。
-COR基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。
Rはアルキル基を表わす。)

本発明方法は一般式Ⅰで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフオランと反応させるいわゆるウイティッヒ(Wittig)反応に付し(反応①)、得られる化合物Ⅱを加水分解に付し化合物Ⅲとした(反応②)後酸化反応に

付して目的とする置換計酸導体を得る(反応③)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記す。反応①は通常のウイティッヒ反応に従つて行はよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフオラン(例えば、メトキシメチレントリエニルフオスフオラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フオスフオラン、エトキシメチレントリブチルフオスフオランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フオスフオランにハロゲン化水素が付加したフオスフオニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加温下で化合物Ⅰと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で反応させるのが通常実験的である。反応は通常

- 3 -

- 4 -

常不活性気流中で行われる。得られる化合物Ⅲはついて反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができる。塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられる水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物Ⅲは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物Ⅲのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般的のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化鉄などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、過酸化水素などにより酸化してもよい。なお上記反応①、およびの工程において反応を受ける環上 置換基は各反応の前後に置換基を修飾

することにより、最終において目的化合物を得るようになることができる。

なお、原料化合物Ⅰはハロゲンピリジン類にフェノール類またはテオフェノール類を必要に応じて塩基性物質の存在下に反応させることにより、製造される。

かくして得られた化合物Ⅲはさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換計酸導体及びその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実験例において本発明方法の実施部様を示す。

実験例/

本品 4.6g を 2N 漿酸 50ml に加え、窒素気流中一夜かきませた後反応液化ベンゼン 10ml を入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム 1.3g の水溶液 30ml を 20ml 分で滴下さるに直温で 10 分間かきませた後不溶物を沪去し沪液を炭酸水素ナトリウムで $3\sim 4$ としてエーテルで抽出する。抽出液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、 10% 鹽酸で $3\sim 4$ とした後エーテルで再び抽出する。抽出液を水洗、乾燥し溶液を留去する。残渣 61.0mg をベンゼン/石油エーテルで再結晶すると $\text{mp} 46\text{mm}^{\text{Hg}}/47\sim 49^{\circ}\text{C}$ の γ -フェノキシ- α -(β -メチル- γ -メトキシビニル)ビリジン 5.6mg を得る。

実施例2-103

以下実施例1と同様にして下記の化合物を得る。なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わし。A欄において例えば γ -O はビリジン環の γ 位がエーテル結合していることを表わし。X₁、X₂、Y₁、Y₂ および Y₃ 欄において例えば α -C4 はクロルが母核の α 位を置換していることを表わす。

- 7 -

- 8 -

M₀ = メチル基、M₁ = メトキシ基、E1 = エチル基、
 Pr = プロピル基、i-Pr = イソプロピル基、
 Bu = プチル基、i-Bu = イソブチル基、
 s-Bu = α -ブチル基、t-Bu = β -ブチル基、
 Ac = アセチル基、An = アニリノ基、
 $\text{Ca}(\text{aH}_2\text{O})$ = カルシウム塩(=水和物)、
 AJ = フルミニウム塩、d = 分解点。

(以下余白)



実験 A の値	R -CH ₂ COOH	R-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Φ(%)
3/	4	Mo-2-O	H	H	4-NO ₂	H	11.5~16.4
3.2	4	Mo-2-O	H	H	4-NH ₂	H	13.2~13.3
3.3	4	Mo-2-O	H	H	4-NHA ⁺	H	14.2~14.3
3.4	4	Mo-2-O	H	H	4-NCOOEt	H	13.6~13.7
3.5	4	Mo-2-O	H	H	4-NCOOEt	H	20.6~20.8
3.6	3	Mo-6-O	H	H	4-Br	H	11.9~12.0
3.7	4	Mo-2-O	H	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	13.8~13.9
3.8	3	Mo-6-O	H	H	4-CN	H	12.0~12.1
3.9	3	Mo-6-O	H	H	4-Cl	H	13.5~13.6
4.0	3	Mo-6-O	H	H	4-Me	H	9.2~9.3
4.1	3	Mo-6-O	H	H	2-Me	H	11.5~11.6
4.2	3	Mo-6-O	H	H	2-Me	H	9.6~9.7
4.3	3	Mo-6-O	H	H	2-Me	H	6.3~6.7
4.4	2	Mo-6-O	H	H	3-Me	H	8.1~8.2
4.5	3	Mo-6-O	H	H	3-Me	H	12.0~12.1
4.6	3	Mo-6-O	H	H	3-Me	H	9.0~9.1
4.7	3	Mo-6-O	H	H	4-Me	H	14.5~14.6
4.8	3	Mo-6-O	H	H	4-Me	H	9.7~9.8
4.9	4	Mo-2-O	H	H	2-Me	H	10.7~10.8
5.0	3	Mo-6-O	S-Me	H	H	C ₆ (CH ₃) ₂ /9.5	18.7
5.1	3	Mo-6-O	H	H	2-Me	S-Me	1.9
5.2	3	Mo-6-O	H	H	2-Me	H	14.0
5.3	3	Mo-6-O	H	H	2-Me	H	17.7
5.4	4	Mo-2-O	H	H	3-Me	H	16.0
5.5	4	Mo-6-O	H	H	2-Me	H	11.0
5.6	3	Mo-6-O	H	H	3-Me	H	12.0
5.7	3	Mo-6-O	H	H	3-Me	H	12.3~12.4
5.8	3	Mo-6-O	H	H	3-Me	H	12.2
5.9	3	Mo-6-O	H	H	3-Me	H	12.0~12.1
6.0	3	Mo-6-O	H	H	3-Me	H	12.3~12.4
6.1	4	Mo-2-O	H	H	2-Me	H	12.5~12.6
6.2	4	Mo-2-O	H	H	3-Me	H	12.6~12.7
6.3	3	Mo-6-O	H	H	2,3-(CH ₂) ₆ -	H	12.0~12.1
6.4	3	Mo-6-O	H	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	12.4~12.5

20055-162772(4)

-10-

実験 A	R -CH ₂ COOH	R-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Φ(%)
2	3	Mo-5-O	H	H	5-O	H	13.5~13.5
3	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	11.9~12.0
4	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	9.8~9.9
5	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	10.7~10.8
6	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	10.0~11.1
7	7	Mo-2-O	H	H	2-O	H	9.4~9.5
8	3	Mo-2-O	H	H	2-O	H	11.4~11.5
9	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5
10	2	Mo-4-O	R	H	4-O	H	12.7~12.8
11	2	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.6~11.7
12	4	Mo-2-S	H	H	2-S	H	11.4~11.5
13	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	12.7~13.0
14	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	10.6~10.8
15	3	Mo-6-S	H	H	6-S	H	11.4~11.5
16	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5
17	4	Mo-2-S	H	H	2-S	H	11.4~11.5
18	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	11.4~11.5
19	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5
20	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5
21	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5
22	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5
23	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	11.4~11.5
24	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	11.4~11.5
25	3	Mo-6-S	H	H	6-S	H	11.4~11.5
26	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5
27	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	11.4~11.5
28	4	Mo-2-O	H	H	2-O	H	11.4~11.5
29	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5
30	3	Mo-6-O	H	H	6-O	H	11.4~11.5

-11-

実施例 No	R	-CH ₂ COOH	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)	の位置	
											1	2
65	3	Me	6-0	H	H	2,3-ベンジ	H	H		131~132		
66	3	Me	6-0	4-Me	5-Me	H	H	H		144~145		
67	4	Me	2-0	5,6-ベンジ		H	H	H		Ca(1.5H ₂ O)216~217		
68	3	Me	6-0	4,5-ベンジ		H	H	H		122~123		
69	3	Me	6-0	4,5-(CH ₂) ₂ -		H	H	H		151~152		
70	3	Me	6-0	H	H	3,4-(CH ₂) ₂ -	H	H		122.5~123.5		
71	3	Me	6-0	H	H	3-Me	H	H		69.5~70.5		
72	3	Me	6-0	2-Me	4-Me	H	H	H		Ca(1.5H ₂ O)218d		
73	3	Me	6-0	H	H	4-OH	H	H		167~169		
74	3	Me	6-0	H	H	4-AcO	H	H		161~162		
75	3	Me	6-0	H	H	4-i-Pr	H	H		89~91		
76	3	Me	6-0	H	H	4-Pr	H	H		81.5~82.5		
77	3	Me	6-0	H	H	4-t-Bu	H	H		112~113		
78	3	Me	6-0	H	H	4-s-Bu	H	H		67~71		
79	3	Me	6-0	H	H	4-Bu	H	H		Ca(H ₂ O)140~142		
80	3	Me	6-0	H	H	4-i-Bu	H	H		114~119(d)		



実験例 番	X ₁	X ₂	フェノキシ添 の位置	Y ₁	Y ₂	オキシ基 の位置	mp (C)
8/	H	H	2	H	H	3	76~77
8/2	H	H	2	H	H	4	129~130
8/3	-CN	H	2	H	H	4	198~200
8/4	-CONH ₂	H	2	H	H	4	211~212
8/5	H	H	3	H	H	4	130~131
8/6	H	H	4	H	H	4	180~181
8/7	34-(CH ₂) ₄ -		2	H	H	4	166~167
8/8	34-ベンジ		2	H	H	4	145~147
8/9	3-Me	4-Me	2	H	H	4	151.5~156
9/0	4-Me	5-Me	2	H	H	4	142~143
9/1	4-Me	H	2	H	H	4	123~124
9/2	4-Me	H	2	H	H	4	C ₁ (H ₂ O)273~275
9/3	3-Bz	H	2	H	H	4	137~138
9/4	2-Me	H	4	H	H	4	152~153
9/5	5-Me	H	2	H	H	4	132~134
9/6	3-Me	H	2	H	H	4	121~122
9/7	H	H	2	3-Me	H	4	107~108
9/8	H	H	2	3-Me	H	4	C ₁ (4H ₂ O)282
9/9	H	H	2	H	H	4	136~138
10/0	H	H	2	2-Me	H	4	150~151
10/1	H	H	2	3-Cf	H	4	98~99
10/2	H	H	2	2-Cf	H	4	145~146
10/3	H	H	2	3-Cf	Cf	4	127~128

実施例104-107

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

2-[(6-(2-ビリジルオキシ)-2-ナフチル)プロピオン酸, $\eta/22-19.8^{\circ}\text{C}$ 。
 2-[(4-(1-フェニル-1,2,3,4-テトラゾリルオキシ)フェニル)プロピオン酸, $\eta/65-16.6^{\circ}\text{C}$.

2-[(4-(2-ビリミジルオキシ)フェニル)プロピオン酸, $\eta/24-12.5^{\circ}\text{C}$ 。
 2-[(4-(4-メチル-2-ベンズイミダゾリルオキシ)フェニル)プロピオン酸, $\eta/84-18.5^{\circ}\text{C}$.

特許出願人 塩野義製薬株式会社
 代 理 人 弁理士 岩崎 光

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ³	識別記号	厅内整理番号
II A 61 K 31/415	ABG	
31/44	ABE	
31/455	AAH	
31/47	ABG	

⑦発明者 岡田哲夫

堺市三条通2の5